KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
SUBMEX 15 mg/0,6 mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
(0,6 mL için)
Etkin madde:
15 mg metotreksat içerir.

Yardımcı maddeler:
Sodyum klorür 2,94 mg
Sodyum hidroksit k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk solüsyon içeren kullanıma hazır şırınga
Sarı renkli, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
SUBMEX aşağıda belirtilenlerin tedavisinde endikedir:
- Yetişkin hastalardaki aktif romatoid artritte,
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) cevabın yetersiz olduğu aktif juvenil idiopatik artritin (JİA) poliartritik formları,
- Orta ve şiddetli psöriyazis tedavisinde endikedir. Aktif psöriatik artrit tedavisinde endikedir,
- Orta şiddetli steroid bağımlı erişkin Crohn hastalarında, steroidler ile kombine edilerek remisyon indüksiyonunda veya metotreksata cevap veren erişkin hastalarda monoterapi olarak, remisyon idamesinin sağlanmasında kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi
SUBMEX, tıbbi ürünün çeşitli özelliklerini ve etki şeklini bilen doktorlar tarafından reçetelendirilmelidir. SUBMEX haftada bir kez enjekte edilir.

Hasta haftada bir kez uygulanması hakkında açıkça bilgilendirilmelidir. Enjeksiyon için hafta içi sabit ve uygun bir gün belirlenmesi tavsiye edilir.
Metotreksat eliminasyonu üçüncü bir dağılım aralığına sahip olan hastalarda (assit, plevral efüzyon) azalır. Bu hastaların özellikle toksisite için dikkatli izlenmesi gerekir. Doz azaltılması ya da bazı durumlarda metotreksat uygulamasının kesilmesi gerekir (bkz. bölüm 5.2 ve 4.4).

Romatoid artritli ve psöriatik artritli yetişkin hastalarda doz:
Tavsiye edilen başlangıç dozu, haftada bir kez subkutan olarak uygulanan 7,5 mg metotreksat'tır. Hastalığın kişideki aktivitesine ve hastanın toleransına bağlı olarak başlangıç dozu dereceli olarak haftada 2,5 mg arttırılabilir ancak haftalık doz 30 mg'ı geçmemelidir. Bununla birlikte, 20 mg/hafta'yı aşan doz özellikle kemik iliği supresyonu gibi toksisitede önemli bir artış ile ilişkilidir. Yaklaşık 4-8 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenilen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük etkin idame dozuna azaltılmalıdır.

Juvenil idiyopatik artritin poliartritik formlarının görüldüğü 16 yaşından küçük çocuklarda doz:
Tavsiye edilen doz haftada bir kez oral veya subkutan yolla verilen 10 – 15 mg/m2 vücut yüzey alanı (VYA)'dır. Tedaviye cevap alınamaması durumunda doz haftada bir kez 20 mg/m2 VYA olarak arttırılabilir. Bununla birlikte, 20 mg/hafta'yı aşan dozlar özellikle kemik iliği supresyonu gibi toksisitede önemli bir artış ile ilişkili olduğundan izlem sıklığı artırılmalı ve toplam doz haftada 25 mg'ı geçmemelidir. Terapötik olarak istenilen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük etkin idame dozuna azaltılmalıdır. Juvenil idiyopatik artritli çocuk/ergen hastalar tedavi için her zaman bir çocuk romatoloji uzmanına sevk edilmelidir.

Etkililik ve güvenliği 3 yaşın altındaki çocuklarda değerlendirilmemiştir.

Orta ve şiddetli psöriyazis tedavisi
Tedaviden bir hafta önce idiyosenkratik advers reaksiyonları belirlemek için, 5-10 mg'lık bir test dozunun parenteral olarak uygulanması tavsiye edilmektedir. Tavsiye edilen başlangıç dozu, haftada bir kez subkutan olarak uygulanan 7,5 mg metotreksat'tır. Doz dereceli olarak arttırılabilir fakat genellikle haftalık doz 25 mg'ı geçmemelidir. Bununla birlikte, 20 mg/hafta'yı aşan doz özellikle kemik iliği supresyonu gibi toksisitede önemli bir artış ile ilişkilidir. Yaklaşık 2 – 6 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük etkin idame dozuna azaltılmalıdır.

Crohn hastalığı olan yetişkin hastalarda doz:

- Başlangıç tedavisi:

Subkutan olarak uygulanan 25 mg/hafta
Yaklaşık olarak 8-12 hafta sonra tedaviye cevap beklenebilir.

- İdame tedavisi:

Subkutan olarak uygulanan 15 mg/hafta

Pediyatrik popülasyonda metotreksatın Crohn hastalığının tedavisi için kullanımı ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:
Bu tıbbi ürün sadece tek kullanım içindir.

SUBMEX subkutan yolla uygulanabilir.

Toplam tedavi süresine doktor tarafından karar verilmelidir.

Not: Eğer oral uygulama parenteral uygulamayla değiştiriliyorsa, oral uygulamadan sonra metotreksatın değişken biyoyararlanımına bağlı olarak doz azaltılması gerekebilir.

Mevcut tedavi kılavuzlarına göre folik asit ilavesi düşünülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği
SUBMEX zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Aşağıdaki tabloya göre doz ayarlaması yapılmalıdır:

Kreatinin klerensi (mL/dak)	Doz
≥60	%100
30-59	%50
<30	SUBMEX kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
SUBMEX, özellikle alkole bağlı karaciğer hastalığı geçirmiş veya geçirmekte olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Eğer bilirubin > 5 mg/dL (85,5 mikromol/L) ise, SUBMEX kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon

Juvenil idiyopatik artritli çocuk/ergen hastalar tedavi için her zaman bir romatoloji uzmanına sevk edilmelidir.

Metotreksat tedavisinin 3 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenlilik ile ilgili yeterli değerlendirme bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon
Yaşın artmasıyla beraber folat rezervlerinin azalmasıyla olduğu kadar, azalan karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak yaşlı hastalarda doz azaltılmasına gidilebilir.

Üçüncü bir dağılım aralığına sahip olan hastalar (plevral efüzyon, assit):
Metotreksat yarılanma ömrü üçüncü bir dağılım aralığına sahip olan hastalarda normal zamandan 4 kat daha uzun olduğu için, doz azaltılması veya bazı vakalarda metotreksat uygulamasının kesilmesi gerekli olabilir (bkz. bölüm 5.2 ve 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar
SUBMEX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Metotreksat veya bölüm 6.1' de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, serumda bilirubin > 5 mg/dL ise (85,5 mikromol/L) (bkz.

bölüm 4.2)
- Alkol bağımlılığı
- Şiddetli renal yetmezlik (kreatinin klerensi 30 mL/dak'dan az, bkz. bölüm 4.2 ve 4.4)
- Kemik iliğinde hipoplazi, lökopeni, trombositopeni veya belirgin anemi gibi önceden mevcut kan diskrazisi
- İmmün yetmezliği
- Tüberküloz, HIV ve diğer immün yetmezlik sendromları gibi ciddi, akut veya kronik enfeksiyonlar
- Ağız boşluğu ülserleri ve bilinen aktif gastrointestinal ülser hastalığı, stomatit (ağız mukozasının iltihabı)
- Gebelik ve laktasyon (bkz. bölüm 4.6)
- Canlı aşılarla eş zamanlı olarak kullanılması

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar tedavinin her gün değil haftada bir kez uygulanması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Metotreksatın yanlış uygulanması potansiyel ölümcül advers reaksiyonlar da dahil olmak üzere ciddi advers reaksiyonlara yol açabilir. Sağlık personelleri ve hastalar açıkça bilgilendirilmelidir.

Tedavi altındaki hastalar, olası toksik etki belirtileri veya advers reaksiyonların görülmesi ve bunların en kısa sürede değerlendirilmesi için uygun bir şekilde takip edilmelidir. Bu yüzden metotreksat sadece antimetabolit tedavisi konusunda bilgi ve tecrübesi olan doktorların denetimi altında uygulanmalıdır. Şiddetli ve hatta ölümcül toksik reaksiyon olasılığı dolayısıyla, hasta doktor tarafından riskler ve önerilen güvenlik önlemleri hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir.

Şiddetli ve hatta ölümcül advers reaksiyon riski nedeniyle hastalar, doktor tarafından riskler (toksisitenin erken belirtileri ve semptomları dahil) ve önerilen güvenlik önlemleri hakkında kapsamlı bir şekilde bilgilendirilmelidir. Zehirlenme belirtileri ortaya çıktığında derhal doktora başvurmaları ve ayrıca zehirlenme belirtilerinden sonra izlemin gerekliliği konusunda (düzenli laboratuvar testleri dahil) bilgilendirilmelidirler.

Dozun haftada 20 mg'ı aşması, özellikle kemik iliği baskılanması olmak üzere toksisitede önemli bir artışla ilişkilendirilebilir.

Metotreksatın cilt ve mukoza ile temasından kaçınılmalıdır. Bulaşma durumunda bol su ile durulanmalıdır.

Üreme Yeteneği/Fertilite

Fertilite

Metotreksatın insanlarda tedavi süresince ve tedavi kesildikten kısa bir süre sonra oligospermiye, menstrüel disfonksiyona ve amenoreye neden olduğu ve uygulama süresi boyunca spermatogenez ve oogenezi etkileyerek doğurganlığın bozulmasına neden olduğu rapor edilmiştir. Bu etkilerin tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olduğu görülmektedir.

Teratojenisite/Üreme Yeteneği
Metotreksat insanlarda embriyotoksisiteye, düşüklere ve fetal kusurlara neden olur. Bu nedenle üreme, gebelik kaybı ve konjenital malformasyonlar üzerindeki olası etki riskleri, çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalarla tartışılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6). Metotreksat kullanılmadan önce hamilelik kontrol edilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi ediliyorsa, tedavi sırasında ve sonrasında en az altı ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Erkeklere yönelik doğum kontrolü için bölüm 4.6'ya bakınız.

Tavsiye edilen tetkikler ve güvenlik önlemleri:

Metotreksat tedavisine başlanmadan önce veya dinlenme periyodundan sonra metotreksat tedavisine yeniden başlanmadan önce:
Diferansiyel kan sayımı ve trombosit sayımı ile tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, bilirubin, serum albümini, akciğer filmi ve böbrek fonksiyon testleri. Eğer klinik olarak belirtilmişse, tüberküloz ve hepatit hariç tutulmalıdır.

Tedavi süresince
Aşağıdaki tetkikler ilk iki hafta boyunca haftada bir, sonraki ay iki haftada bir, sonrasında hastanın lökosit sayısına ve durumuna göre sonraki altı ay boyunca en az ayda bir, sonrasında ise en az üç ayda bir yapılmalıdır.

Doz artırılırken artan izleme sıklığı da dikkate alınmalıdır. Özellikle yaşlı hastalar kısa aralıklarla toksisitenin erken belirtileri açısından incelenmelidir.

Mukozal değişiklikler için ağız ve boğaz muayenesi

Diferansiyel kan sayımı ve trombosit sayımı ile tam kan sayımı.
Metotreksatın neden olduğu hematopoetik baskılama aniden ve görünüşte güvenli dozlarda ortaya çıkabilir. Beyaz kan hücrelerinde veya trombosit sayısında herhangi bir belirgin düşüş, tıbbi ürünün hemen kesilmesini ve uygun destekleyici tedaviyi gerektirir. Hastalar enfeksiyonla ilgili tüm işaretler ve semptomları bildirmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Eş zamanlı olarak hematotoksik tıbbi ürünler (örn. leflunomid) kullanan hastalar kan ve trombosit sayımı ile yakından izlenmelidir.

Karaciğer fonksiyon testleri
Karaciğer fonksiyon testlerinde, diğer invazif olmayan hepatik fibrozis incelemelerinde veya karaciğer biyopsisinde kalıcı veya anlamlı anormallikler varsa veya bunlar tedavi sırasında gelişirse tedavi başlatılması veya durdurulmalıdır.

Transaminazlarda normalin iki ya da üç katı geçici yükselmeler hastalar tarafından % 13 – 20 sıklıkta bildirilmiştir. Karaciğer enzimlerinde sabit bir yükseliş durumunda ve/veya serum albüminindeki azalma, ciddi hepatotoksisitenin göstergesi olabilir. Karaciğer enzimlerinde kalıcı bir artış olması durumunda, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Histolojik değişiklikler, fibroz ve daha nadiren karaciğer sirozu, anormal karaciğer fonksiyon testlerinden önce gelmeyebilir. Sirozda transaminazların normal olduğu durumlar vardır. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin yanı sıra karaciğer durumunun izlenmesine yönelik invazif olmayan tanı yöntemleri de dikkate alınmalıdır. Karaciğer biyopsisi hastanın eşlik eden hastalıkları, tıbbi geçmişi ve biyopsiye bağlı riskler dikkate alınarak bireysel olarak değerlendirilmelidir. Hepatotoksisite için risk faktörleri arasında önceden aşırı alkol tüketimi, karaciğer enzimlerinin sürekli yükselmesi, karaciğer hastalığı öyküsü, ailede kalıtsal karaciğer bozuklukları öyküsü, diyabet, obezite ve hepatotoksik ilaç veya kimyasallarla daha önce temas ve uzun süreli metotreksat tedavisi yer alır.

Açıkça gerekmedikçe metotreksat ile tedavi süresince ek hepatotoksik tıbbi ürünler alınmamalıdır. Alkol tüketiminden kaçınılmalıdır. (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5). Eş zamanlı olarak diğer hepatotoksik ilaçları kullanan hastaların karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir.

Metotreksat tedavisi sırasında transaminazlarda herhangi bir yükselme olmadan izole vakalarda karaciğer sirozu geliştiği için insüline bağımlı diyabetli hastalarda daha dikkatli olunmalıdır.

Böbrek fonksiyonu
Böbrek fonksiyonu, böbrek fonksiyon testleriyle ve idrar tahlili ile izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.3). Serumkreatinin artarsa doz azaltılmalıdır. Metotreksat başlıca böbrekler yoluyla elimine edildiğinden, ciddi istenmeyen etkilere yol açabilecek böbrek yetmezliği durumunda serum konsantrasyonlarının yükselmesi beklenir. Böbrek fonksiyonunun bozuk olabileceği durumlarda (örn. yaşlılarda), daha sık aralıklarla izleme yapılmalıdır. Bu durum özellikle, metotreksatın eliminasyonunu etkileyen ve böbrek hasarına neden olan (örn. non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) ya da potansiyel olarak kan oluşumunda bozukluğa neden olabilen tıbbi ürünler ile aynı anda verildiğinde uygulanmalıdır. Dehidrasyon, ayrıca metotreksatın toksisitesini artırabilir.

Solunum sisteminin değerlendirmesi
Hastanın olası akciğer fonksiyon bozuklukları açısından sorgulanması, gerekiyorsa akciğer fonksiyon testi yapılması. Çoğunlukla kan eozinofili ile ilişkili akut veya kronik interstisyel pnömoni meydana gelebilir ve ölümler rapor edilmiştir. Semptomlar tipik olarak dispne, öksürük (özellikle kuru, produktif olmayan öksürük), göğüs ağrısı ve ateşi içerir ve hastaların her takip ziyaretinde izlenmesi gerekir. Hastalar pnömoni riski konusunda bilgilendirilmeli ve inatçı öksürük veya nefes darlığı gelişmesi durumunda derhal doktorlarına başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Ayrıca romatolojik ve ilgili endikasyonlarda kullanılan metotreksat ile pulmoner alveoler kanama da rapor edilmiştir. Bu olay aynı zamanda vaskülit ve diğer komorbiditelerle de ilişkili olabilir. Tanıyı doğrulamak için pulmoner alveoler kanamadan şüphelenildiğinde acil araştırmalar düşünülmelidir.

Akciğer semptomları olan hastalarda metotreksat kesilmeli ve enfeksiyon ve tümörleri hariç tutmak için kapsamlı bir araştırma (akciğer röntgeni dahil) yapılmalıdır. Metotreksatın neden olduğu akciğer hastalığından şüpheleniliyorsa, kortikosteroidlerle tedaviye başlanmalı ve

metotreksat tedavisine yeniden başlanmamalıdır.

Metotreksatın neden olduğu akciğer hastalıkları her zaman tamamen geri dönüşümlü değildir.

Pulmoner semptomlar hızlı tanıyı ve metotreksat tedavisinin kesilmesini gerektirir. Metotreksatın neden olduğu pnömoni gibi akciğer hastalıkları tedavinin herhangi bir anında akut olarak ortaya çıkabilir, bu durumlar her zaman tamamen geri dönüşümlü değildir ve tüm dozlarda rapor edilmiştir. (7,5 mg/haftalık düşük dozlar dahil)

Metotreksat tedavisi sırasında ölümcül seyredebilen pneumocystis jiroveci pnömonisi dahil fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Bir hastada akciğer semptomları mevcutsa pneumocystis jiroveci pnömonisi olasılığı dikkate alınmalıdır.

Solunum fonksiyon bozukluğu olan hastalarda özel dikkat gereklidir.

Genel güvenlik önlemleri
Bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri nedeniyle metotreksat aşıya yanıtı zayıflatabilir ve immünolojik testlerin sonuçlarını etkileyebilir. Metotreksat canlı aşılar ile aynı zamanda uygulanmamalıdır.
Muhtemel aktivasyon nedeniyle inaktif, kronik enfeksiyonların (örn: herpes zoster, tüberküloz, hepatit B veya C) varlığında özel dikkat gerektirir.

Düşük doz metotreksat alan hastalarda, malign lenfomalar oluşabilir, bu durumda tedavi kesilmelidir. Spontan olarak gerileme işaretleri göstermeyen lenfoma, sitotoksik tedavinin başlamasını gerektirir.

Assit veya plevral efüzyon gibi vücut boşluklarında (“üçüncü boşluk”) patolojik sıvı birikimi olan hastalarda metotreksatın plazma eliminasyon yarı ömrü uzar. Metotreksat tedavisine başlanmadan önce plevral efüzyonlar ve assitler drene edilmelidir.

Kusma, ishal veya stomatit gibi dehidrasyona yol açan durumlar, aktif maddenin yüksek seviyelerine bağlı olarak metotreksatın toksisitesini artırabilir. Bu durumlarda metotreksat kullanımına semptomlar geçinceye kadar ara verilmelidir.

İshal ve ülseratif stomatit metotreksatın toksik etkileri olabilir ve tedavinin kesilmesini gerektirir, aksi takdirde hemorajik enterit ve intestinal perforasyon sonucu ölüm meydana gelebilir.
Hematemez, dışkıda siyah renk değişikliği veya dışkıda kan görülmesi durumunda tedaviye ara verilmelidir.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
Çoğunlukla diğer immünosüpresif ilaçlarla kombinasyon halinde metotreksat alan hastalarda prograsif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları rapor edilmiştir. PML ölümcül olabilir ve nörolojik semptomları yeni başlayan veya kötüleşen immün sistemi baskılanmış hastalarda ayırıcı tanı dikkate alınmalıdır.

Vitamin preparatları veya folik asit, folinik asit veya türevlerini içeren diğer ürünler metotreksatın etkililiğini azaltabilir.

Etkililik ve güvenliliğe ilişkin yeterli veri mevcut olmadığından, 3 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez. (bkz. bölüm 4.2).

Radyasyon kaynaklı dermatit ve güneş yanığı metotreksat tedavisi sırasında yeniden ortaya çıkabilir (recall-reaksiyonu). Psöriatik lezyonlar, UV ışınları ve metotreksatın aynı anda uygulanması sırasında şiddetlenebilir.

Trimetoprim/sülfametoksazol gibi folat antagonistleri ile birlikte uygulanmasının nadir vakalarda akut megaloblastik pansitopeniye neden olduğu bildirilmiştir.

Ensefalopati/lökoensefalopati metotreksat tedavisi alan onkolojik hastalarda bildirilmiştir ve bu durumlar onkolojik olmayan durumlar için metotreksat tedavisi alan hastalarda da göz ardı edilemez.

Işığa duyarlılık
Metotreksat alan bazı kişilerde abartılı güneş yanığı reaksiyonuyla kendini gösteren ışığa duyarlılık gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Yoğun güneş ışığına veya UV ışınlarına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Hastalar yüksek koruma faktörlü güneş koruyucu ürün kullanmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan (1 mmol) daha az sodyum içermektedir. Yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Salisilik asit içeren steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar
Hayvan deneylerinde salisilik asit içeren NSAİİ'lerin tübüler metotreksat salgısının azalmasına neden olduğu ve toksik etkilerini arttırdığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, romatoid artritli hastalara NSAİİ'lerin ve salisilik asidin eş zamanlı tıbbi ürünler olarak verildiği klinik çalışmalarda, advers reaksiyonlarda herhangi bir artış gözlenmemiştir. Romatoid artritin bu tür tıbbi ürünlerle tedavisine, düşük doz metotreksat tedavisi sırasında ancak yakın tıbbi gözetim altında devam edilebilir.

Hepatoksisite
Düzenli alkol tüketimi ve diğer hepatotoksik tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanılması metotreksatın hepatotoksik etkilerinin görülme olasılığını arttırır Metotreksat tedavisi sırasında alkol tüketiminden kaçınılmalıdır.
Metotreksat tedavisi sırasında potansiyel olarak hepatotoksik ve hematotoksik tıbbi ürünler (örn. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin ve retinoidler) alan hastalar, muhtemelen artan hepatotoksisite açısından yakından izlenmelidir.

Hematotoksik tıbbi ürünler
Eş zamanlı hematotoksik tıbbi ürünlerin (örn. metamizol) uygulanması metotreksatın ciddi hematoksik etkileri riskini artırır.

Farmakokinetik etkileşimler
Metotreksat ile antikonvülsan tıbbi ürünler (metotreksatın kan seviyelerinde azalma) ve 5-florourasil (5-florourasil'in t½'sinde artış) arasındaki farmakokinetik etkileşimlere dikkat edilmelidir.

Metotreksatın biyoyararlanımında değişiklikler
Salisilatlar, fenilbutazon, fenitoin, barbitüratlar, sakinleştiriciler, oral kontraseptifler, tetrasiklinler, amidopirin türevleri, sülfonamidler ve p-aminobenzoik asit, metotreksatın serum albümin bağlanmasından uzaklaştırır ve böylece biyoyararlanımı arttırır (dolaylı doz artışı).

Probenesid ve hafif organik asitler ayrıca tübüler metotreksat sekresyonunu azaltabilir ve dolayısıyla dolaylı doz artışlarına da neden olabilir.

Bazı vakalarda, penisilinler, glikopeptidler, sülfonamidler, siprofloksasin ve sefalotin gibi antibiyotikler metotreksatın renal klerensini azaltabilir, böylece serumda artan metotreksat konsantrasyonlarıyla eşzamanlı hematolojik ve gastrointestinal toksisite oluşabilir.

Tetrasiklinler, kloramfenikol ve emilmeyen geniş spektrumlu antibiyotikler gibi oral antibiyotikler, bağırsak florası inhibisyonu veya bakteriyel metabolizmanın baskılanması yoluyla enterohepatik sirkülasyonu bozabilir.

Kolestiramin, enterohepatik dolaşımı kesintiye uğratarak metotreksatın böbrek dışı eliminasyonunu artırabilir. Gecikmiş metotreksat klirensi diğer sitostatik tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde düşünülmelidir.

Omeprazol veya pantoprazol gibi proton pompası inhibitörleriyle birlikte uygulanması etkileşimlere yol açabilir: Metotreksat ve omeprazolün birlikte uygulanması metotreksatın renal eliminasyonunun gecikmesine yol açar. Pantoprazol ile kombinasyonu, miyalji ile 7-hidroksimetotreksat metabolitinin renal eliminasyonunu inhibe eder, bir vakada titreme bildirilmiştir.

Kemik iliği üzerinde advers reaksiyonları olan tıbbi ürünler
Kemik iliği üzerinde advers reaksiyonları olan tıbbi ürünlerle (örn: sülfanomidler, trimetroprim-sülfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) birlikte kullanılması durumunda, kan oluşumunda ciddi azalma görülme ihtimaline dikkat edilmelidir.

Folat metabolizması
Folat eksikliğine yol açan tıbbi ürünlerin (örn: sülfanomidler, trimetroprim- sülfametoksazol) birlikte uygulanması metotreksat toksisitesinin artmasına yol açabilir. Folik asit yetersizliği durumunda özel önlem alınması tavsiye edilir.

Öte yandan, vitamin preparatları veya folik asit, folinik asit veya türevlerini içeren diğer ürünler metotreksatın etkinliğini azaltabilir.

Nitröz oksit kullanımı metotreksatın folat metabolizması üzerindeki etkisini güçlendirerek ciddi öngörülemeyen miyelosupresyon ve stomatit gibi artan toksisiteye neden olur. Bu etki kalsiyumfolinat uygulanarak azaltılabilirken, nitröz oksit ve metotreksatın eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Metotreksat ve sülfasalazin kombinasyonunun metotreksatın etkisinde bir artışa sebep olmasına ve sülfasalazin vasıtasıyla folik asit sentezi inhibisyonuna bağlı olarak istenmeyen etkilerde artış olmasına rağmen, bu istenmeyen etkiler sadece birkaç çalışma sırasında nadir vakalarda görülmüştür.

Diğer antiromatik tıbbi ürünler
Metotreksat diğer antiromatizmal tıbbi ürünlerle (örn: altın bileşikleri, penisilamin, hidroksiklorokuin, sülfasalazin, azatioprin, siklosporin) beraber uygulandığında genellikle metotreksatın toksik etkilerinde bir artış beklenmez.

Siklosporin
Siklosporin metotreksatın etkinliğini ve toksisitesini artırabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu riskinde artış vardır. Ayrıca, aşırı bağışıklık baskılanması ve buna bağlı komplikasyonların biyolojik olarak makul olması da mümkündür.

Teofilin ve kafein
Metotreksat teofilinin klerensini azaltabilir. Metotreksat ile beraber kullanıldığında teofilin seviyesi izlenmelidir.

Metotreksat tedavisi sırasında kafein veya teofilin içeren içeceklerin (kahve, kafein içeren alkolsüz içecekler, siyah çay) aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır; çünkü metotreksat ile metilksantinler arasında adenozin reseptörlerinde olası etkileşim nedeniyle metotreksatın etkinliği azalabilir.

Leflunomid
Metotreksat ve leflunomidin kombine kullanımı pansitopeni riskini artırabilir. Metotreksat merkaptopurinlerin plazma düzeylerinde artışa yol açar. Bu nedenle bunların kombinasyonu doz ayarlaması gerektirebilir.

Bağışıklık düzenleyici tıbbi ürünler
Özellikle enfeksiyona duyarlılığın yüksek olduğu ortopedik cerrahi durumunda, metotreksat ile immün modüle edici tıbbi ürünlerin kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır.

Radyoterapi
Metotreksat kullanımı sırasında radyoterapi, yumuşak doku veya kemik nekrozu riskini artırabilir.

Aşılar
Bağışıklık sistemi üzerindeki olası etkisi nedeniyle metotreksat, aşı ve test sonuçlarını (bağışıklık reaksiyonunu kaydetmeye yönelik immünolojik prosedürler) değiştirebilir. Metotreksat tedavisi sırasında canlı aşılarla eş zamanlı aşılama yapılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Metotreksat, gebelik doneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

Metotreksat tedavisi sırasında kadınlar hamile kalmamalıdır. Tedavi sırasında hamile kalınırsa, metotreksat tedavisine bağlı çocuklarda görülebilecek advers reaksiyonlarının riskleri hakkında medikal bilgiler araştırılmalıdır. Bu yüzden, cinsel açıdan olgun hastalar (bay veya bayan) SUBMEX tedavisi süresince etkili bir doğum kontrolü uygulamalıdır ve bu uygulamaya tedaviden sonra en az 6 ay boyunca devam etmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Çocuk doğurma çağındaki kadınlar için, tedavi öncesinde gebelik testi yapılması gibi uygun tedbirler alınarak bu kadınların hamile olmadığından kesinlikle emin olunmalıdır.
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve tedavinin ardından en az altı ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi
SUBMEX gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Hayvan çalışmalarında metotreksat üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Metotreksatın insanda teratojenik olduğu görülmüştür; fetal ölüm ve/veya konjenital anomalilere sebep olduğu bildirilmiştir. Sınırlı sayıda hamile kadında (42) maruziyet malformasyonların (kranial, kardiyovasküler ve ekstremite malformasyonları) insidansında artış (1:14) ile sonuçlanmıştır. Eğer metotreksat kullanımına hamile kalınmadan önce son verilmişse, normal gebelikler bildirilmiştir.

Tedavi sırasında gebelik testleri klinik olarak gerekli olduğu takdirde tekrarlanmalıdır (örneğin doğum kontrolüne ara verildiğinde).

Metotreksat güçlü bir insan teratojenidir ve hamilelik sırasında maruz kalınması durumunda spontan düşük, intrauterin büyüme kısıtlaması ve konjenital malformasyon riskinde artışa neden olur.

Düşük doz metotreksat tedavisine (haftada 30 mg'dan az) maruz kalan hamile kadınların %42,5'inde spontan düşükler rapor edilmiş olup, metotreksat dışındaki ilaçlarla tedavi edilen hastalarda bildirilen oran %22,5'tir.

Hamilelik sırasında düşük doz metotreksat tedavisine (haftada 30 mg'dan az) maruz kalan kadınlarda canlı doğumların %6,6'sında majör doğum kusurları meydana gelirken, metotreksat dışındaki ilaçlarla tedavi edilen hastalarda canlı doğumların oranı yaklaşık %4'tür.

Gebelik sırasında haftada 30 mg'ın üzerindeki metotreksat maruziyetine ilişkin yeterli veri mevcut değildir, ancak spontan düşük ve konjenital malformasyon oranlarının daha yüksek olması beklenmektedir.

Laktasyon dönemi
Metotreksat bebek için risk olabilecek bir konsantrasyonda anne sütüyle atılmaktadır ve bundan dolayı uygulamadan önce ve uygulama boyunca emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sperm hücrelerinde metotreksatın bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında metotreksatın genotoksik olduğu gösterilmiştir, dolayısıyla sperm hücreleri üzerindeki genotoksik etki riski tamamen göz ardı edilemez. Sınırlı klinik veriler, babanın düşük doz metotreksata (haftada 30 mg'dan az) maruz kalması sonrasında malformasyon veya düşük yapma riskinde artışı göstermemektedir. Daha yüksek dozlar için, babanın maruz kalmasının ardından malformasyon veya düşük yapma riskini tahmin etmek için yeterli veri bulunmamaktadır.
Önlem olarak, cinsel açıdan aktif erkek hastaların veya kadın partnerlerinin, erkek hastanın tedavisi sırasında ve metotreksatın kesilmesinden sonra en az 3 ay boyunca güvenilir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilir. Erkekler tedavi sırasında veya metotreksatın kesilmesini takip eden 3 ay boyunca sperm bağışlamamalıdır.
Metotreksat genotoksik olduğundan hamile kalmak isteyen kadınların genetik danışmanlık desteği almaları tavsiye edilmektedir ve erkekler tedaviden önce spermlerini koruma imkanı konusunda tavsiye almalıdırlar.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Tedavi boyunca yorgunluk ve baş dönmesi gibi merkezi sinir sistemine ilişkin belirtiler oluşabilir. SUBMEX'in araç ve makine kullanımı üzerine az veya orta dereceli etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Metotreksatın en ciddi advers reaksiyonları arasında kemik iliği baskılanması, pulmoner toksisite, hepatotoksisite, renal toksisite, nörotoksisite, tromboembolik olaylar, anafilaktik şok ve Stevens-Johnson sendromu yer alır.

Metotreksatın en sık (çok yaygın) gözlenen advers reaksiyonları arasında gastrointestinal bozukluklar (örn. stomatit, dispepsi, karın ağrısı, bulantı, iştah kaybı) ve anormal karaciğer fonksiyon testleri (örn. alaninaminotransferaz (ALAT), aspartat aminotransferaz (ASAT), bilirubin, bilirubin, alkalin fosfataz). Sıklıkla (yaygın olarak) meydana gelen diğer advers

reaksiyonlar lökopeni, anemi, trombopeni, baş ağrısı, yorgunluk, uyuşukluk, zatürre, eozinofili ile ilişkili interstisyel alveolit/pnömonit, oral ülserler, ishal, ekzantem, eritem ve kaşıntıdır.

En yaygın istenmeyen etkiler hematopoetik sistem baskılaması ve gastrointestinal hastalıklardır.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfektasyonlar
Yaygın olmayan: Farenjit.
Seyrek: Enfeksiyon (aktif olmayan kronik enfeksiyonun yeniden aktivasyonu dahil), sepsis, konjonktivit.

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar
Çok seyrek: Lenfoma (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler, seçilen advers reaksiyonların açıklanması)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Lökopeni, anemi, trombopeni
Yaygın olmayan: Pansitopeni
Çok seyrek: Agronülositoz, ciddi kemik iliği depresyonu, lenfoproliferatif bozukluklar ((bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler, seçilen advers reaksiyonların açıklanması)
Bilinmiyor: Eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik şok, hipogammaglobulinemi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Diyabetes mellitus'un tetiklenmesi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Depresyon, konfüzyon
Seyrek: Duygu durum değişiklikleri

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, yorgunluk, uyku hali
Yaygın olmayan: Baş dönmesi,
Çok seyrek: Ağrı, kaslarda asteni, parestezi/hipoestezi, tat almada değişiklik (metalik tat), konvülsiyonlar, menenjit, akut aseptik menenjit, paraliz
Bilinmiyor: Ensefalopati/ Lökoensefalopati

Göz hastalıkları
Seyrek: Görsel bozukluklar
Çok seyrek: Görme bozukluğu, Retinopati

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Perikardit, perikardiyal efüzyon, perikardiyal tamponad

Vasküler hastalıklar
Seyrek: Hipotansiyon, tromboembolik olaylar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Pnömoni, çoğu kez eozinofil ile ilişkili intertisyel alveolit/akciğer iltihabı. Ciddi akciğer hasarının (interstisyel pnömoni) potansiyel semptomları: kuru, produktif olmayan öksürük, nefes darlığı ve ateş
Seyrek: Pulmoner fibroz, *Pneumocystis jiroveci* pnömoni, nefes darlığı ve bronşiyal astım, plevral efüzyon
Bilinmiyor: Epistaksis, pulmoner alveoler kanama.

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Stomatit, dispepsi, mide bulantısı, iştah kaybı
Yaygın: Oral ülserler, diyare
Yaygın olmayan: Gastrointestinal ülserler ve kanama, enterit, kusma pankreatit
Seyrek: Diş eti iltihabı
Çok seyrek: Hematemesis (kan kusma), aşırı kanama, toksik megakolon

Hepato-bilier hastalıklar (Bölüm 4.4'e bakınız)
Çok yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri (artmış ALAT, ASAT, alkalin fosfataz ve bilirubin).
Yaygın olmayan: Siroz, fibroz ve karaciğer yağlanması, serum albüminde azalma
Seyrek: Akut hepatit
Çok seyrek: Hepatik yetmezlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Ekzantem, eritem, kaşıntı
Yaygın olmayan: Işığa karşı hassasiyet, saç kaybı, romatik nodüllerin artışı, cilt ülseri, herpes zoster, vaskülit, derinin herpetiform döküntüleri, ürtiker
Seyrek: Pigmentasyon artışı, akne, peteşi, ekimoz, alerjik vaskülit.
Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendromu), tırnaklarda artan pigmentasyon değişiklikleri, akut paronişi, furonküloz, telanjiektazi
Bilinmiyor: Cilt eksfoliasyonu / dermatit eksfoliyatif

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, osteoporoz
Seyrek: Stres kırığı

Bilinmiyor: Çene osteonekrozu (sekonder lenfoproliferatif bozukluklar)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Mesanenin inflamasyon ve ülserasyonu, renal bozukluk, idrar kaçırma
Seyrek: Böbrek yetmezliği, oligüri, anüri, elektrolit bozukluğu
Bilinmiyor: Proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Vajinanın inflamasyonu ve ülserasyonu
Çok seyrek: Libido kaybı, impotens, jinekomasti, oligospermi, mensturasyon bozukluğu, vajinal akıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Seyrek:Ateş, yara iyileşmesinin yavaşlaması
Bilinmiyor: Asteni, enjeksiyon bölgesinde nekroz, ödem

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması
Lenfoma/Lenfoproliferatif bozukluklar
Metotreksat tedavisi kesildikten sonra çok sayıda vakada gerileyen bireysel lenfoma ve diğer lenfoproliferatif bozukluk vakaları rapor edilmiştir.

İstenmeyen etkilerin ciddiyet derecesi ve ortaya çıkışı doz seviyesine ve uygulama sıklığına bağlıdır. Ancak ciddi istenmeyen etkiler düşük dozlarda da ortaya çıkabileceği için, hastaların doktor tarafından düzenli olarak izlenmesi gereklidir.

Metotreksat'ın subkutan uygulamasında yalnızca hafif lokal cilt reaksiyonları (yanma hissi, eritem, şişme, renk değişikliği, kaşıntı, şiddetli kaşıntı, ağrı gibi) gözlenmiştir ve tedavi sırasında azalmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
a) Doz aşımı semptomları
Metotreksatın toksisitesi başlıca hematopoietik ve gastrointestinal sistemi etkiler. Semptomlar lökositopeni, trombositopeni, anemi, pansitopeni, nötropeni, kemik iliği depresyonu, mukozit, stomatit, oral ülserasyon, bulantı, kusma, gastrointestinal ülserasyon ve gastrointestinal kanamayı içerir. Hiçbir hastada doz aşımı belirtisi gözlenmemiştir. Sepsis, septik şok, böbrek yetmezliği ve aplastik anemiye bağlı ölüm raporları bildirilmiştir.

b) Doz aşımı durumunda tedavi
Kalsiyum folinat, metotreksatın toksik istenmeyen etkilerini nötralize etmek için spesifik bir antidottur. Yanlışlıkla, alınması gerekenden fazla doz alındığında, bir saat içinde alınan metotreksat dozuna eşit miktarda veya daha fazla miktarda kalsiyum folinat dozu uygulanmalıdır ve bu işleme metotreksat serum seviyeleri 10^{-7} mol/l'nin altına düşene kadar devam edilmelidir.

Aşırı doz aşımı vakalarında, renal tübüllerde metotreksatın ve metabolitlerinin çökelmesinin önlenmesi için hidrasyon ve üriner alkalizasyon gerekebilir. Hemodiyalizin ve peritoneal diyalizin metotreksat eliminasyonunu arttırdığı gözlemlenmemiştir. Yüksek bir flux diyalizör kullanılarak gerçekleştirilen akut, intermitan hemodiyaliz ile etkili bir metotreksat klerensi bildirilmiştir.

Romatoid artrit, poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit, psoriatik artrit veya psoriasis vulgaris hastalarında, folik veya folinik asit uygulanması metotreksat toksisitesini (gastrointestinal semptomlar, oral mukoza iltihabı, saç dökülmesi ve karaciğer enzimlerinde artış) azaltabilir (bkz. bölüm 4.5). Folik asit ürünlerini kullanmadan önce, B12 vitamini düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir; çünkü folik asit, özellikle 50 yaş üstü yetişkinlerde mevcut B12 vitamini eksikliğini maskeleyebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: İmmünosupresanlar, diğer immünosupresanlar
ATC kodu: L04AX03

Juvenil idiyopatik artritin poliartritik formları ve kronik, inflamatuar romatik hastalıkların tedavisi için antiromatik tıbbi ürün.

Etki mekanizması
Metotreksat, antimetabolitler olarak bilinen sitotoksik ajanlar sınıfına ait bir folik asit analoğudur. Dihidrofolat redüktaz enziminin yarışmalı inhibisyonu ile etki eder ve böylece DNA sentezini inhibe eder. Metotreksatın psöriazis, psöriatik artrit kronik poliartrit, ve Crohn hastalığı tedavisinde inflamasyon bölgesinde metotreksata bağlı ekstraselüler adenozin konsantrasyonunda artış sağlayan antiinflamatuvar ya da immünosüpresif bir etkisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Kronik olarak aktif Crohn hastalığı olan bir grup hastada (en az üç aylık prednizon tedavisine rağmen) haftalık metotreksat enjeksiyonları üzerine yapılan bir çalışma, metotreksatın semptomları iyileştirmede ve prednizon ihtiyacını azaltmada plaseboya göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Toplam 141 hasta, 2:1 oranında metotreksat (haftalık 25 mg) veya plaseboya rastgele atanmıştır. 16 hafta sonra metotreksat grubunda 37 hasta (%39,4) klinik remisyondayken plasebo grubundaki 9 hasta (%19,4, P=0,025) idi. Metotreksat grubundaki hastalar genel olarak daha az prednizon aldılar ve Crohn Hastalığı Aktivite İndeksindeki ortalama puanları plasebo grubundakilere göre anlamlı derecede düşüktür (sırasıyla P=0.026 ve P=0.002). [Feagan et al (1995)]

25 mg metotreksat ile 16 ila 24 haftalık tedavinin ardından remisyona giren hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, düşük dozda metotreksatın remisyonu koruduğunu göstermiştir. Hastalar rastgele olarak haftada bir kez 15 mg I.M. metotreksat dozu veya 40 hafta boyunca plasebo alacak şekilde atanmıştır. 40. haftada, metotreksat grubunda 26 hasta (%65) remisyondayken plasebo grubuyla karşılaştırıldığında (%39; P=0,04 ve %58, P=0,01) relaps için daha az prednizona (%28) ihtiyaç duyulmuştur. [Feagan et al (2000)]

Crohn hastalığı için kümülatif dozlarda metotreksat ile yapılan çalışmalarda gözlenen advers olaylar, metotreksatın halihazırda bilinen profilden farklı bir güvenlik profili göstermemiştir. Bu nedenle, metotreksatın diğer romatizmal ve romatizmal olmayan endikasyonlarında olduğu gibi Crohn hastalığının tedavisi için metotreksat kullanımında da benzer önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Kişiler arası önemli farklılıklar olmasına rağmen (%25-100), düşük dozlarda uygulandığında (7,5 mg/m2 ila 80 mg/m2 BSA) metotreksatın ortalama biyoyararlanımı yaklaşık %70'tir. Plazma doruk konsantrasyonlarına 1-2 saat içinde ulaşılır. Deri altı, damar içi ve kas içi uygulama benzer biyoyararlanım göstermiştir.

Dağılım:

Metotreksatın yaklaşık %50'si serum proteinlerine bağlanır. Vücut dokularına dağıldığından dolayı karaciğer, böbrekler ve özellikle dalakta haftalar ya da aylar süresince tutulabilen yüksek konsantrasyonlarda poliglutamit formu bulunmuştur. Küçük dozlarda uygulandığında, metotreksat az miktarda vücut sıvısına geçer, yüksek dozlarda uygulandığında (300 mg/kg vücut ağırlığı) vücut sıvılarında 4 ila 7 mikrogram/mL arasındaki konsantrasyonlar ölçülmüştür. Terminal yarı ömrü ortalama 6 -7 saattir ve önemli ölçüde değişim gösterir (3-17 saat). Yarı ömür, üçüncü bir dağılım alanına sahip olan hastalarda (plevral efüzyon, assit) normal sürenin 4 katına kadar uzayabilir.

Biyotransformasyon:

Uygulanan metotreksatın yaklaşık %10'u karaciğerde metabolize olur. Başlıca metaboliti 7-hidroksimetotreksattır.

Eliminasyon:

Eliminasyon, öncelikle glomerular filtrasyon yoluyla ve proksimal tübülüste aktif sekresyon ile renal olarak, çoğunlukla değişmeden olur.

Safra ile yaklaşık % 5-20 metotreksat ve % 1- 5 7-hidroksimetotreksat elimine edilir. Güçlü enterohepatik kan akışı gözlenir.

Hastalıklarla ilgili karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği durumunda eliminasyon önemli oranda gecikir. Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak eliminasyonda bozulma bilinmemektedir.

Metotreksat sıçanlarda ve maymunlarda plasenta bariyerini geçmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kronik toksisite

Fareler, sıçanlar ve köpeklerde yapılan kronik toksisite çalışmaları, gastrointestinal lezyonlar, miyelosupresyon ve hepatotoksisite şeklinde toksik etkiler göstermiştir.

Mutajenik ve karsinojeik potansiyel

Sıçanlar, fareler ve hamsterlerde yapılan uzun süreli çalışmalar, metotreksatın tümör oluşturma potansiyeline ilişkin herhangi bir kanıt göstermemiştir. Metotreksat, hem in vitro hem de in vivo gen ve kromozom mutasyonlarını indüklemektedir. İnsanlarda mutajenik etkiden şüphelenilmektedir.

Hayvanlarla yapılan çalışmalar metotreksatın fertiliteye zarar verdiğini ve embriyotoksik, fetotoksik ve teratojenik olduğunu gösterir. Metotreksat *in vivo* ve *in vitro* olarak mutajeniktir. Geleneksel karsinojenesite çalışmaları yapılmadığı ve hayvanlar üzerinde yapılan kronik toksisite çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle metotreksat insanlarda karsinojenik olarak sınıflandırılmaz.

Üreme toksikolojisi

Dört farklı türde (sıçan, fare, tavşan, kedi) teratojenik etkiler tespit edilmiştir. Al yanaklı maymunlarda insanlarla karşılaştırılabilecek hiçbir malformasyon meydana gelmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Diğer paranteral ürünler ile geçimliliği ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle ve çözücülerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 ºC'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklanmalıdır.
Ürün dış ambalajı içinde saklanmalıdır ve dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, elastomer koruyucu kapak ile birlikte sabit iğnesi bulunan skalalı renksiz 1.0 ml (Tip I) cam enjektör haznesi, klorobutil kauçuk piston tıpa, polipropilen yeşil piston çubuğu, polipropilen

parmak tutacağı, üzeri beyaz tyvek ile kaplı şeffaf blister içerisinde 1 adet kullanıma hazır şırınga, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Yerel gerekliliklere uygun olarak taşıma ve imha şekli diğer sitotoksik preparatlarınki ile uyumlu olmalıdır. Hamile sağlık personeli SUBMEX'i taşımamalıdır ve/veya uygulamamalıdır.
Metotreksat deri veya mukoza ile temas etmemelidir. Kontaminasyon durumunda, temas eden bölge bol su ile hemen yıkanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Sadece tek kullanım içindir. Kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ
Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş
Gebze OSB2 Mah. 1700 Sok.
No:1703/2 Çayırova Kocaeli
Tel: 0850 250 66 56

8. RUHSAT NUMARASI
2026/218

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 29.06.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ